



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

تأثیر ورزش شنا بر میزان افسردگی در آلزایمر القاشده توسط

استرپتوزوسین در موش‌های آزمایشگاهی نر

توسط:

احسان شهابی

اساتید راهنما:

دکتر آزاده امین‌زاده

دکتر حمیده بشیری

استاد مشاور:

دکتر محمودرضا حیدری



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**The effect of swimming exercise on depression in streptozocin-induced
Alzheimer in male mice**

By:

Ehsan Shahabi

Supervisors:

Dr. Azadeh Aminzadeh

Dr. Hamideh Bashiri

Advisor:

Dr. MahmoudReza Heidari



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده داروسازی

اظہار نامہ

اینجانب: آیدین کلیه با شماره دانشجویی: ۹۳۱۳۳۱۸۳۷ متعهد می‌شوم

موارد مذکور در این پایان‌نامه تحت عنوان:

.....
.....
.....

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر آیدین آیدین حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود
بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات
گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان‌نامه مورد
استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه (شامل فرمول‌ها، توابع کتابخانه‌ای، نرم‌افزارها، سخت‌افزارها و
مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده
و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه
برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط‌های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می‌باشد. استناد به مطالب و نتایج این
پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می‌گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن
پایان‌نامه اعمال گردیده است.

نام دانشجو:
.....

تاریخ و امضاء:

۹۹، ۱۲، ۱۸

نام استاد راهنمای اول:

.....

تاریخ و امضاء:

۹۹، ۱۲، ۱۸

خلاصه

مقدمه: بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تحلیل برنده و پیش‌رونده سلول‌های مغزی است که با آسیب‌های شناختی همراه است. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر ورزش شنا و بررسی رفتارهای افسردگی در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر بود.

روش‌ها: بدین منظور ۴۸ رأس موش‌های نر بالغ نژاد NMRI انتخاب و به گروه‌های سالین، سالین - ورزش، استروپتوزوسین و استروپتوزوسین - ورزش تقسیم شدند. آزمون حیوانات با استفاده از آزمون‌های ترجیح ساکارز و شنای اجباری انجام گرفت. تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون‌های واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد که سطح مصرف ساکارز در گروه آلزایمر استروپتوزوسین نسبت به گروه سالین کاهش یافت ($p = 0/012$). درحالی‌که، افزایش معنی‌داری در مصرف ساکارز در گروه استروپتوزوسین - ورزش نسبت به گروه استروپتوزوسین وجود داشت ($p = 0/039$). همچنین در گروه استروپتوزوسین نسبت به گروه سالین مدت‌زمان شنا کردن به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($p = 0/033$). درحالی‌که در گروه استروپتوزوسین-ورزش به‌طور قابل‌توجهی مدت‌زمان بی‌حرکتی و در نتیجه سطح افسردگی کاهش یافته است ($p = 0/001$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ورزش شنا می‌تواند در بهبود کارکردهای روان‌شناختی این بیماران مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: آلزایمر، افسردگی، ورزش شنا اجباری، استروپتوزوسین، اعمال روان‌شناختی.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative disorders. It is a progressive disease associated with cognitive impairment. The aim of the present study was to investigate the effects of swimming exercise on anxious-depressive-like behavior in mouse model of AD.

Methods: Forty-eight male adult NMRI mice were selected and were randomly divided into four groups: saline, saline-swimming, streptozotocin (STZ), and STZ-swimming. Sucrose preference test and forced swimming test were performed. To analyze the data, one-way ANOVA, and Tukey's post hoc tests were used at the significance level of 0.05.

Results: Sucrose preference was decreased in STZ-treated mice compared to saline group ($p = 0.012$), while the STZ-exercise exhibited significantly increased sucrose preference compared to STZ animals ($p = 0.039$). Furthermore, the swimming time in forced swimming test was significantly reduced in the STZ group compared with saline group ($p = 0.033$). While, the duration of immobility in the forced swimming test was significantly decreased in the STZ-exercise group ($p = 0.001$).

Conclusion: It seems that swimming exercise can be effective in improving the psychological functionings of AD patients.

Keywords: Alzheimer's disease, Depression, Swimming exercise, Streptozocin, Psychological functionings

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
خلاصه	I
ABSTRACT	II
فهرست مطالب	III.....
فهرست جدول‌ها	VI
فهرست نمودارها	VII
فهرست کوتاه‌نوشته‌ها	VIII.....

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار	۲
۲-۱- اهداف تحقیق	۴
۳-۱- انواع آلزایمر	۴
۱-۳-۱- نوع پراکنده	۴
۲-۳-۱- نوع خانوادگی	۵
۴-۱- اپیدمیولوژی	۵
۵-۱- اتیولوژی	۶
۶-۱- افسردگی	۶
۱-۶-۱- مکانیسم‌های افسردگی در آلزایمر	۷
۲-۶-۱- شیوع	۹
۳-۶-۱- ریسک فاکتورها	۹

- ۷-۱- مدلهای حیوانی بیماری آلزایمر ۹
- ۸-۱- مدل تزریق استرپتوزوتوسین در موشهای آزمایشگاهی ۱۰
- ۹-۱- درمان دارویی در آلزایمر ۱۱
- ۱۰-۱- رویکردهای غیر دارویی ۱۱
- ۱۰-۱-۱- ورزش ۱۲
- ۱۰-۱-۱-۱- ورزش و اثر آن بر مغز ۱۲
- ۱۰-۱-۲- تأثیر ورزش در پیشگیری از آلزایمر ۱۳

فصل دوم: مواد، دستگاهها و روشها

- ۱-۲- مواد مورد استفاده ۱۶
- ۲-۲- دستگاهها و تجهیزات مورد استفاده ۱۶
- ۳-۲- نوع مطالعه ۱۷
- ۴-۲- حیوانهای مورد آزمایش ۱۷
- ۵-۲- شیوه نگهداری موشهای آزمایشگاهی نر ۱۷
- ۶-۲- تغذیه موشهای آزمایشگاهی نر ۱۷
- ۷-۲- اطلاعات ثبت کارآزمایی ۱۸
- ۸-۲- روش جمعآوری اطلاعات ۱۸
- ۹-۲- جراحی توسط استریوتاکس ۱۸
- ۱۰-۲- پروتکل ورزش شنا ۱۹
- ۱۱-۲- آزمونهای رفتاری افسردگی ۱۹

- ۱۹..... ۱-۱۱-۲ آزمون ترجیح ساکارز (SPT)
- ۲۰..... ۲-۱۱-۲ آزمون شنای اجباری (FST)
- ۲۰..... ۱۲-۲ روش تجزیه و تحلیل آماری

فصل سوم: نتایج

- ۲۲..... ۱-۳ نتایج مربوط به آزمون ترجیح ساکارز
- ۲۴..... ۲-۳ نتایج مربوط به آزمون ورزش شنای اجباری

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

- ۲۸..... ۱-۴ بحث
- ۳۳..... ۲-۴ نتیجه گیری
- ۳۴..... ۳-۴ پیشنهادات

منابع

- ۳۶..... منابع

منابع

- [1] Xia X, Jiang Q, McDermott J, Han JD. Aging and Alzheimer's disease: comparison and associations from molecular to system level. **Aging Cell** 2018; 17(5):e12802.
- [2] Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. **Dialogues Clin Neurosci** 2003; 5(1):101.
- [3] Invernizzi G, Papaleo E, Sabate R, Ventura S. Protein aggregation: mechanisms and functional consequences. **Int J Biochem Cell Biol** 2012; 44(9):1541-1554.
- [4] Book PY, Book RY. **Springer Science & Business Media** 2011.
- [5] Hooper NM. **Alzheimer's disease: methods and protocols**. USA: Springer Science & Business Media, 2000:112-115.
- [6] Whitson JS, Selkoe DJ, Cotman CW. Amyloid beta protein enhances the survival of hippocampal neurons *in vitro*. **Science** 1989, 243(4897):1488-1490.
- [7] Alzheimer's A. Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's Dement. **J Alzheimer's Assoc** 2011; 11(3).
- [8] Wernicke JF, Vanker AD, Howard BD. The mechanism of action of β -bungarotoxin. **J Neurochem** 1975; 25(4):483-496.
- [9] Ferreira-Vieira H, Guimaraes T, Silva I, Ribeiro F. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. **Curr Neuropharmacol** 2016; 14(1):101-115.
- [10] Perry R, Hodges J. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. **Brain** 1999; 122(3):383-404.
- [11] Lehtovirta M, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala EL, Hartikainen P, *et al*. Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism. **Neurology** 1996; 46(2):413-419.
- [12] Ray WJ, Ashall F, DPhil AM. Molecular pathogenesis of sporadic and familial forms of Alzheimer's disease. **Curr Mol Med** 1998; 4(4): 151-157.
- [13] Tabish SA. Population aging is a global phenomenon. **Conference World Health Day** 2012.
- [14] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M. *et al*. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet** 2005; 366(9503):2112-2117.
- [15] Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease; current status and new perspectives. **Lancet Neurol** 2003; 2(9):539-547.

- [16] Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. **Curr Opin Psychiatry** 2007; 20(4):380-385.
- [17] Abdollahpour I, Noroozian M, Nedjat S, Majdzadeh, R. Caregiver burden and its determinants among the family members of patients with dementia in Iran. **Int J Prev Med** 2012; 3(8):544.
- [18] Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. **Arch Gen Psychiatry** 2006; 63(5):530-538.
- [19] Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. **Nat Rev Neurol** 2006; 7(6):323.
- [20] Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. **Ann Rev Clin Psychol** 2009; 5:363-389.
- [21] Nejati A, Ashayeri H. Evaluation of relationship between depression and cognitive impairment in elderly. **Iran J Age** 2007; 1(2):112-118.
- [22] Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham heart study. **Neurology** 2010; 75(1):35-41.
- [23] Wuwongse S, Chang RC, Law AC. The putative neurodegenerative links between depression and Alzheimer's disease. **Prog Neurobiol** 2010; 91(4):362-375.
- [24] Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. **Mod Trends Immunol** 2006; 27(1):24-31.
- [25] Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, Van Swieten JC. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. **Arch Neurol** 2004; 61(5):668-672.
- [26] Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. **Nat Rev Neurol** 2009; 5(6), 311.
- [27] Tiemeier H, Van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler M. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. **Am J Psychiatry** 2002; 159(12), 2099-2101.
- [28] Cummins RA, Walsh RN, Budtz-Olsen OE, Konstantinos T, Horsfall CR. Environmentally-induced changes in the brains of elderly rats. **Nature** 1973; 243(5409), 516-518.

- [29] Zubenko GS, Moossy J. Major depression in primary dementia: clinical and neuropathologic correlates. **Arch Neurol** 1988; 45(11):1182-1186.
- [30] Rapp MA, Schnaider-Beerli M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. **Am J Geriatr Psychiatry** 2008; 16(2):168-174.
- [31] Li G, Wang LY, Shofer JB, Thompson ML, Peskind ER, McCormick W. Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. **Arch Gen Psychiatry** 2011; 68(9):970-977.
- [32] Sadock BJ, Sadock VA. **Kaplan and Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry**. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010:412-420.
- [33] Kashfi SM, KhaniJeihooni A, Farhadi S. The relationship between social and demographic factors and prevalence of depression among over 60 years old individuals, Shiraz, Iran. **Hormozgan Med J** 2011; 14(4):319-325.
- [34] Woodruff-Pak DS. Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. **J Alzheimers Dis** 2008; 15(4):507-521.
- [35] Yamada K, Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. **Pharmacol Ther** 2000; 88(2):93-113.
- [36] Salari S, Bagheri M. A review of animal models of Alzheimer's disease: a brief insight into pharmacologic and genetic models. **Physiol Pharmacol** 2016; 20(1): 5-11.
- [37] Sharma M, Gupta YK. Intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats produces both oxidative stress in the brain and cognitive impairment. **Life Sci** 2001; 68(9):1021-1029.
- [38] Mehla J, Pahuja M, Gupta YK. Streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease: selection of appropriate dose. **J Alzheimers Dis** 2013; 33(1):17-21.
- [39] Sobel BP. Bingo vs. physical intervention in stimulating short-term cognition in Alzheimer's disease patients. **Am J Alzheimers Dis Dem** 2001; 16(2):115-120.
- [40] Greenberg D, Aminoff MJ, Simon R. Clinical Neurology 9/E. NewYork: Teimourzadeh Publication, 2009:215-241.
- [41] Katon W, Lyles CR, Parker MM, Karter AJ, Huang ES, Whitmer RA. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the diabetes and aging study. **Arch Gen Psychiatry** 2012; 69(4):410-417.

- [42] Dornbos D, Ding Y. Mechanisms of neuroprotection underlying physical exercise in ischemia-reperfusion injury. **Brain Injury-Pathogenesis, Monitoring, Recovery and Management** 2012.
- [43] Mireku N, Power B, Thompson A. The effects of exercise on improved learning for the young 2013.
- [44] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends in Neurosci** 2002; 25(6):295-301.
- [45] Hayes K, Sprague S, Guo M, Davis W, Friedman A, Kumar A, Ding Y. Forced, not voluntary, exercise effectively induces neuroprotection in stroke. **Acta Neuropathol** 2008; 115(3):289-296.
- [46] Patil MB. Physical activity and sport in wellbeing: psycho physiological perspective. **Our Heritage** 2020; 68(14):500-505.
- [47] Hoveida R, Alaei H, Oryan S, Parivar K, Reisi P. Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease. **Behav Brain Res** 2001; 216(1):270-274.
- [48] Samorajski T, Delaney C, Durham L, Ordy JM, Johnson JA, Dunlap WP. Effect of exercise on longevity, body weight, locomotor performance, and passive-avoidance memory of C57BL/6J mice. **Neurobiol Aging** 1985; 6(1):17-24.
- [49] Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. **Neurobiol Dis** 2001; 8(6):1046-1056.
- [50] Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus *via* BDNF. **Front Neurol** 2018; 12:52.
- [51] Tari AR, Norevik CS, Scrimgeour NR, Kobro-Flatmoen A, Storm-Mathisen J, Bergersen LH, Wisløff U. Are the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated?. **Prog Cardiovasc Dis** 2019; 62(2):94-101.
- [52] Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer, AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Sport Med** 2014, 44(4):487-499.
- [53] Wu C, Yang L, Tucker D, Dong Y, Zhu L, Duan R, Zhang Q. Beneficial effects of exercise pretreatment in a sporadic Alzheimer's rat model. **Med Sci Sport Exercise** 2018; 50(5):945.

- [54] Farzi MA, Sadigh-Eteghad S, Ebrahimi K, Talebi M. Exercise improves recognition memory and acetylcholinesterase activity in the beta amyloid-induced rat model of Alzheimer's disease. **Ann Neurosci** 2018; 25(3):121-125.
- [55] Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: what might be associated brain circuits? **Mol Aspects Med** 2015; 43:25-37.
- [56] Martorana A, Koch G. Is dopamine involved in Alzheimer's disease? **Front Aging Neurosci** 2014; 6:252.
- [57] Maliszewska-Cyna E, Lynch M, Jordan Oore J, Michael Nagy P, Aubert I. The benefits of exercise and metabolic interventions for the prevention and early treatment of Alzheimer's disease. **Curr Alzheimer Res** 2017; 14(1):47-60.
- [58] Hassanlouei F, Behbudi Tabrizi L, Hosseini SA, Haj Rasoli M. The effect of running on positive and negative slopes on serotonin levels in the hippocampus tissue of rats with Alzheimer's disease. **Gene Cell Tissue** 2020; 7(1): 1-23.
- [59] Williams CL, Tappen RM. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. **Aging Ment Health** 2008; 12(1):72-80.
- [60] Williams CL, Tappen RM. Effect of exercise on mood in nursing home residents with Alzheimer's disease. **Am J Alzheimer's Dis Dement** 2007; 22(5):389-397.
- [61] Paxinos G, Watson C. **The rat brain in stereotaxic coordinates in stereotaxic coordinates**. USA: Elsevier, 2007:114-118..
- [62] Salari AA, Fatehi-Gharehlar L, Motayagheni N, Homberg JR. Fluoxetine normalizes the effects of prenatal maternal stress on depression-and anxiety-like behaviors in mouse dams and male offspring. **Behav Brain Res** 2016; 311:354-367.
- [63] Parsa N. Alzheimer's disease: A medical challenge of 21st century. **Arak Univ Med Sci** 2011; 14(2):100-108.
- [64] Studenski S, Carlson MC, Fillit H, Greenough WT, Kramer A, Rebok GW. From bedside to bench: does mental and physical activity promote cognitive vitality in late life?. **Sci Aging Know Environ** 2006; 10:21.
- [65] Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A. High impact running improves learning. **Neurobiol Learn Mem** 2007; 87(4):597-609.
- [66] Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, Goto S. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. **Neurochem Int** 2006; 49(4):387-392.

- [67] Regan C, Katona C, Walker Z, Livingston G. Relationship of exercise and other risk factors to depression of Alzheimer's disease: the LASER-AD study. **Int J Geriatr Psychiatry** 2005; 20(3):261-268.
- [68] Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. **BMJ** 2001; 322(7289):763.
- [69] Saliانه MA, Hemayattalab R, Sheikh M, Naghdi N. The effect of forced physical exercise with moderate intensity on Alzheimer-induced amnesia in adult male rats. **J Motor Learn Movement** 2016; 8(1):1-25.
- [70] Biasibetti R, dos Santos JPA, Rodrigues L, Wartchow KM., Suardi LZ, Nardin P. Hippocampal changes in STZ-model of Alzheimer's disease are dependent on sex. **Behav Brain Res** 2017; 316:205-214.
- [71] Prickaerts J, Fahrig T, Blokland A. Cognitive performance and biochemical markers in septum, hippocampus and striatum of rats after an icv injection of streptozotocin: a correlation analysis. **Behav Brain Res** 1999; 102(1-2):73-88.
- [72] Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Yousuf S, Ahmad M, Ansari MA, Islam, F. Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. **Behav Brain Res** 2006; 171(1):9-16.
- [73] Deng Y, Li B, Liu Y, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Gong CX. Dysregulation of insulin signaling, glucose transporters, O-GlcNAcylation, and phosphorylation of tau and neurofilaments in the brain: Implication for Alzheimer's disease. **Am J Pathol** 2009; 175(5):2089-2098.
- [74] Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. **J Biol Chem** 1997; 272(31):19547-19553.
- [75] Salkovic-Petrisic M, Hoyer S. Central insulin resistance as a trigger for sporadic Alzheimer-like pathology: an experimental approach. **In Neuropsychiatric Disorders An Integrative Approach**. USA: Springer, Vienna, 2007:217-233..
- [76] Weerateerangkull P, Praputpittaya C, Banjerdpongchai R. Effects of Ascorbic acid on streptozotocin-induced oxidative stress and memory impairment in rats. **J Physiol Sci** 2008; 20(2):54-61.
- [77] Götz ME, König G, Riederer P, Youdim MB. Oxidative stress: free radical production in neural degeneration. **Pharm Therap** 1994; 63(1):37-122.

- [78] Zhu X, Su B, Wang X, Smith MA, Perry G. Causes of oxidative stress in Alzheimer disease. **Cell Mol Life Sci** 2007; 64(17):2202-2210.
- [79] Liu W, Sheng H, Xu Y, Liu Y, Lu J, Ni X. Swimming exercise ameliorates depression-like behavior in chronically stressed rats: relevant to proinflammatory cytokines and IDO activation. **Behav Brain Res** 2013; 242:110-116.
- [80] Chapman SB, Aslan S, Spence JS, DeFina LF, Keebler MW, Didehbani N, Lu H. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. **Front Cell Neurosci** 2013; 12(5):75.
- [81] Amini M, Dowlatshahi B, Dadkhah A, Lotfi M. Cognitive rehabilitation; An effective intervention to decrease the cognitive deficits in older adults with alzheimer disease. **Irani J Ageing** 2010; 78-86.
- [82] Yousefi M, Reisi P, Alaei H, Pilevarian A. The effect of cognitive rehabilitation to reduce cognitive impairment in elderly patients with Alzheimer's dementia. **Isfahan Med School** 2011; 29(151):14-21.
- [83] Irandoost Kh, Taheri M, Sadeghi A. The effect of swimming and running training protocol on motor function, learning, spatial memory of older rats, **Develop Motor Learn** 2015; 16. [In Persian].
- [84] Ahmadiasl N, Alaei H, Hänninen O. Effect of exercise on learning, memory and levels of epinephrine in rats' hippocampus. **J Sports Sci Med** 2003; 2(3):106.
- [85] Liu MY, Yin CY, Zhu LJ, Zhu XH, Xu C, Luo CX, Zhou QG. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. **Nat Protoc** 2018; 13(7):1686-1698.
- [86] Pytka K, Podkowa K, Rapacz A, Podkowa A, Żmudzka E, Olczyk A, Filipek, B. The role of serotonergic adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. **Pharmacol Rep** 2016; 68(2):263-274.
- [87] Sigwalt AR, Budde H, Helmich I, Glaser V, Ghisoni K, Lanza S, Latini, A. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. **Neuroscience** 2011; 192:661-674.
- [88] Antunes HK, De Mello MT, Santos-Galduróz RF, Galduróz JC, Lemos VA, Tufik, S. Effects of a physical fitness program on memory and blood viscosity in sedentary elderly men. **Braz J Med Biol Res** 2015; 48(9):805-812.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای احسان شهابی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۳ به شماره ۱۲۶۵

تحت عنوان:

اثروزش شا بر میزان افسردگی در آلزایمر القا شده توسط استرپتوزوسین در موش های آزمایشگاهی نر

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر آزاده امین زاده

دکتر حمیده بشیری

استاد (اساتید) مشاور:

دکتر محمودرضا حیدری

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر فریبا شریفی فر

۲- دکتر علی ماندگاری

در تاریخ ۹۹/۱۲/۱۲ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۸,۹۰
(با حروف) هجده و نه و یک دهم به تصویب رسید.

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهش دانشکده

محمدرضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه

دکتر باقر امیرحیدری
رئیس دانشکده



۹۹-۱۲-۱۲